



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : C07J 51/00, A61K 31/575		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/23811 (43) Date de publication internationale: 8 août 1996 (08.08.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00153</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 janvier 1996 (30.01.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/01084 31 janvier 1995 (31.01.95) FR 95/10333 4 septembre 1995 (04.09.95) FR </p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): MAUREL SANTE [FR/FR]; 3, route des Mesnuls, F-78490 Montfort-l'Amaury (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(5) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MAUREL, Jean-Claude [FR/FR]; 3, route des Mesnuls, F-78490 Montfort l'Amaury (FR). CHAPUIS, Jean-Marc [FR/FR]; 1, rue Eichenberger, F-92800 Puteaux (FR). MONGOLD, Jean-Jacques [FR/FR]; Les Hauts-du-Golf, 6, rue des Sources, F-34990 Juvignac (FR). SAENZ, Christian [FR/FR]; Les Jardins-du-Séminaire, 1, allée des Missions, F-34080 Montpellier (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: SITOSTEROL- AND ACYLGLYCEROL-BASED ORGANOMETALLIC COMPLEXES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DIET PRODUCTS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Titre: COMPLEXES ORGANOMÉTALLIQUES A BASE DE SITOSTÉROL ET D'ACYLGLYCÉROLES ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET PRODUITS DIÉTÉTIQUES EN CONTENANT</p> <p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OR}_3 \end{array} \quad (\text{I})$ </p> <p>(57) Abstract</p> <p>An organometallic complex prepared by reacting a cation of a metal (M) having a degree of oxidation of at least 2 for use as a biocatalyst in the living metabolism, free β- or γ-sitosterol or a mixture of these two substances or a plant extract containing same, and a mono-, di- or triglyceride of formula (I), wherein R_1 is a saturated or unsaturated C₁₄₋₂₄ fatty acid acyl residue, hydrogen or a mono-, di- or tri-galactose or glucose, R_2 is an unsaturated C₁₈ fatty acid acyl residue, preferably a residue of oleic acid, of a positional isomer thereof of double bond (cis-6, 7, 9, 11, 12 and 13), or of an isobranched isomer thereof, and R_3 is a saturated or unsaturated C₁₄₋₂₄ fatty acid acyl residue or a hydrogen atom. Pharmaceutical compositions and diet products containing said complex, particularly where the metal is vanadium, and the use thereof for treating diabetes and complications thereof as well as hyperinsulinism, insulin resistance and related diseases, are also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne un complexe organométallique susceptible d'être obtenu par réaction: d'un cation d'un métal (M) au degré d'oxydation au moins égal à 2 utilisable comme biocatalyseur dans le métabolisme vivant; du β ou du γ-sitostérol libre ou d'un mélange de ces deux produits ou d'un extrait végétal en contenant; d'un mono-, d'un di- ou d'un triglycéride répondant à la formule (I) dans laquelle: R_1 est un reste acyle d'acide gras en C₁₄ à C₂₄ saturé ou non, de l'hydrogène, ou un mono-, un di- ou un tri-galactose ou glucose; R_2 est un reste acyle d'acide gras en C₁₈ présentant une insaturation, de préférence un reste d'acide oléique ou d'un de ses isomères de position de la double liaison (cis-6, 7, 9, 11, 12 et 13) ou d'un de ses isomères isoramifiés; R_3 est un reste acyle d'acide gras en C₁₄-C₂₄ saturé ou non ou un atome d'hydrogène. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques et des produits cosmétiques contenant ce complexe, particulièrement ceux où le métal est le vanadium et leur utilisation dans le traitement du diabète et de ses complications ainsi que l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance et des pathologies associées.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Complexes organométalliques à base de sitostérols et d'acylglycérols et compositions pharmaceutiques et produits diététiques en contenant

La présente invention concerne à titre de produits industriels nouveaux des complexes organométalliques à base de sitostérols et d'acylglycérols.

5 Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant ces complexes.

Les acylglycérols, plus particulièrement les acylglycérols d'acides gras, sont présents dans la plupart des végétaux et sont des constituants majoritaires des corps gras végétaux et animaux.

10 Seuls varient d'un acylglycérol à l'autre le nombre d'acides gras, leur position sur le glycérol, leur longueur de chaîne et le nombre de leurs éventuelles insaturations. Il peut s'agir, en particulier, de mono-, di- ou triacylglycérols.

Le sitostérol, dont il existe deux isomères actifs le β et le γ -sitostérol, est, lui aussi, un constituant de l'ensemble des végétaux.

15 Certains extraits totaux de plantes qui, comme la majorité des plantes, contiennent parmi leurs très nombreux constituants des flavonoïdes, tannins, saponines, coumarines, alcaloïdes, triterpènes, stérols, carbohydrates et/ou glycosides ont été décrits pour leur activité hypoglycémiante, comme par exemple l'extrait d'accacia (Egypt. J. Pharm. Sci., 1992, 33 (1-2), 327-340), ou l'extrait de 20 teucrium oliverianum (Fitoterapia, 1984, 55(4), 227-230). Aucun lien entre l'activité et la fraction contenant les stérols n'est établi. Dans ces publications, cette activité est en général attribuée aux carbohydrates ou polyols du cyclohexane comme le conduritol, dérivé de l'inositol isolé à partir d'un extrait de gymnéma sylvestre qui ne diminue pas directement la glycémie, mais empêche les sucres de 25 passer à travers la paroi intestinale.

Quelques sapogénines ont été décrites pour le traitement du diabète, (par exemple la sarsasapogénine et la similagénine dans EP 0 204 661). Il s'agit de dérivés dont la chaîne latérale est constituée de deux éthers cycliques spiro.

30 D'autres dérivés hypoglycémiants issus de végétaux ont été décrits comme par exemple :

– le glycoside de la leucopélargonidine dans Indian J. Exp. Biol. 1993, 31(1), 26-29 ;

– les glycosides de la prototimosaponine dans Chemical Abstracts 117(9):83451f qui résume le brevet japonais JP 04054194 ;

35 – le ginsenoside Rb2 décrit dans Chemical Abstracts 105(17):146237r qui résume le brevet japonais JP 61024597. Ce produit, testé sur le rat, agit comme

antidiabétique, la dose, par voie intrapéritonéale, étant de 10 mg/par rat. Cette dose diminue la glycémie de 20 %.

Les feuilles et les sommités fleuris de l'ortie (*urtica dioica*) sont traditionnellement connues pour leur propriétés antidiabétiques (première 5 description dans la littérature scientifique dès 1926). Cette activité est reproductible et quantifiable mais personne n'en a jusqu'à présent isolé le ou les principes actifs.

Les stérols végétaux, en particulier ceux de la racine d'ortie (*urtica dioica*) font depuis quelques années l'objet de beaucoup d'études notamment pour 10 le traitement de certaines tumeurs comme l'adénome prostatique.

Un extrait végétal de *pygeum africanum*, commercialisé en France sous le nom de TADENAN® par les Laboratoires Debat pour le traitement de l'adénome prostatique depuis de nombreuses années, a fait l'objet d'études récentes tendant à prouver que l'activité serait due à la fraction stérol-lipidique qui contient 15 d'après R. Longo et S. Tira, Farmaco, Ed.Pract. 1983, 38(7), pages 287-292, du bêta-sitostérol, le bêta-sitostéryl glucoside et la 3 bêta-sitosténone ainsi que du n-docosanol et du n-docosyl trans-féruleate d'après le résumé Chemical Abstracts CA 104(22):193255j.

Dans le Journal of Natural Products, 1987, 50(5), pages 881-885, 20 N. Chaurasia et M. Wichtl décrivent l'isolation, la séparation, et l'identification de certains stérols de la racine de l'ortie.

En 1979, une équipe de chercheurs brésiliens décrivait dans Rev. Med. Univ. Fed. Ceara, 19(1-2), 49-53, un extrait de grains verts de café arabica dont le sitostérol serait hypoglycémiant. Depuis lors, cette activité n'a pas pu être 25 reproduite et aucun travail publié ne l'a confirmée.

Le Brevet US 4 588 717 décrit comme complément vitaminique, réducteur de poids et complément de régime réduisant l'absorption de carbohydrates, et donc la glycémie, un mélange contenant des métaux, des complexes de métaux avec du fructose, des vitamines, des acides gras, des 30 phospholipides, des esters de stérols, des amino-acides, etc.

Les auteurs de ce brevet ne décrivent pas à proprement parler d'activité thérapeutique, ils n'attribuent pas les propriétés de leur mélange à une seule des familles de produits présents dans leur mélange.

Au cours des 5 dernières années, des publications de plus en plus 35 nombreuses, tant épidémiologiques que sur des modèles animaux, font état d'un syndrome complexe dénommé "syndrome métabolique" ou encore "syndrome X",

qui associe obésité de type androïde, hypertension artérielle, dyslipidémie, des pathologies coronariennes obstructives telles que l'infarctus du myocarde, avec une constante biologique commune qui est l'hyperinsulinisme associé à une insulino-résistance ; cet état d'insulino-résistance est considéré actuellement comme le
5 marqueur majeur du risque athérogène.

Aucun traitement n'existe actuellement pour corriger l'hyperinsulinisme et ses conséquences métaboliques, à l'exception du régime alimentaire de type méditerranéen (riche en huile d'olive) et une activité physique musculaire régulière.

- 10 Par ailleurs, le diabète est contrôlé ou contenu par des produits qui régulent la glycémie :
- insuline exogène ;
 - sulfamides et/ou biguanides ;
 - produits réduisant l'adsorption des carbohydrates ;
 - 15 - inhibiteurs de l'aldose-réductase.

Aucun de ces traitements à l'heure actuelle ne traite réellement les causes du diabète, ni ne provoque de rémission vraiment durable, ni de guérison qui persiste après l'arrêt du traitement.

- Les travaux de la demanderesse l'ont déjà conduite à décrire, dans
20 différents brevets, différentes associations, en particulier sous forme de complexes organométalliques utilisables dans le traitement et/ou la prévention de l'hyperglycémie, du diabète et des maladies connexes. On citera :
– les brevets français FR 2 654 620 et FR 2 676 738 qui décrivent des dérivés organiques de métaux de transition, à structure porphyrinique,
25 – le brevet français FR 2 659 333 qui décrit des dérivés à structure phospholipidique,
– le brevet français FR 2 686 600 qui décrit des complexes organométalliques de l'inositol ou de ses dérivés ,
– le brevet français 2 686 511 qui décrit des complexes d'acides aminés,
30 – le brevet français 2 686 512 qui décrit des complexes organométalliques avec des dérivés catécholiques,
– le brevet FR 2 686 514 qui décrit des complexes organométalliques dans lesquels le ligand contient un cycle renfermant au moins deux atomes d'azote,
– le brevet français FR 2 686 603 qui décrit des complexes organométalliques avec
35 des dérivés de l'acide dithiocarbamique,

- le brevet français 2 686 515, plus particulièrement orienté vers l'utilisation des dérivés organométalliques du niobium pour le traitement et la prévention des désordres du métabolisme des glucides et/ou des lipides.

Par ailleurs, la demanderesse a également décrit dans la demande de brevet français FR 2 695 390 des compositions pharmaceutiques contenant des complexes de tanins avec différents métaux.

Poursuivant ces recherches approfondies en vue de déterminer des fractions végétales actives ou des complexes de ces fractions avec des métaux, la demanderesse a découvert, tout à fait par hasard, que certains produits, fractions ou complexes par ailleurs inactifs ou insuffisamment actifs comme agent hypoglycémiant voyaient leur activité considérablement augmentée lorsqu'ils étaient administrés en solution dans de l'huile d'olive. Ceci a conduit la demanderesse à chercher parmi les nombreux constituants de l'huile d'olive ceux qui pouvaient conduire par mélange ou réaction avec les produits testés à des produits plus actifs.

C'est ainsi que la demanderesse a pu identifier de nouveaux produits désignés dans le présent mémoire sous le vocable "complexes organométalliques" et obtenus par réaction entre un dérivé du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5 et deux composés organiques issus d'extraits végétaux et constitués respectivement de sitostérols et d'acylglycérols.

Les nouveaux produits découverts ainsi par la demanderesse corrigent durablement des animaux diabétiques et ce, quel que soit le modèle de diabète animal, aussi bien de type génétique que de type chimique.

De la même façon, la demanderesse a découvert que ces mêmes nouveaux produits corrigeaient l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance d'un modèle animal similaire à l'hypertension artérielle dite "essentielle" chez l'homme avec une correction simultanée de l'hyperinsulinisme et de l'hypertension artérielle.

La demanderesse a également découvert que des complexes analogues pouvaient être préparés à partir d'autres dérivés métalliques de métaux au degré d'oxydation au moins égal à 2 et connus pour leur activité antidiabétique.

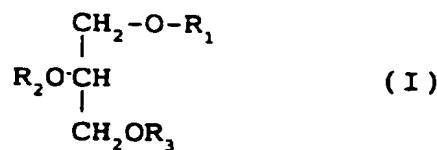
Elle a également découvert que des complexes analogues étaient susceptibles de se former entre les deux types de dérivés organiques cités précédemment et différents cations de métaux connus comme cations à activité biocatalytique, ces complexes constituant, dans tous les cas, des agents particulièrement efficaces comme transporteurs de cations à activité biocatalytique.

Par cations à activité biocatalytique, on entend aussi bien ceux ayant une activité biocatalytique directe que ceux susceptibles de se substituer à des

biocatalyseurs et modifier par ce moyen certaines voies métaboliques pathologiques. On citera l'exemple du vanadium qui peut se substituer au phosphate du fait de leur similitude de chimie de coordination : ainsi les phosphatases acides et alcalines sont inhibées par les vanadyles et les vanadates, de même que la tyrosine phosphatase qui induit une stimulation de la phosphorylation de la tyrosine du récepteur périphérique de l'insuline ainsi que des protéines kinases associées.

Ainsi selon un premier aspect, l'invention concerne selon une de ses caractéristiques essentielles de nouveaux complexes organométalliques susceptibles d'être obtenus par réaction :

- d'un cation d'un métal (M) au degré d'oxydation au moins égal à 2 utilisable comme biocatalyseur dans le métabolisme vivant,
- du β ou du γ -sitostérol libre ou d'un mélange de ces deux produits ou d'un extrait végétal en contenant,
- d'un mono-, d'un di- ou d'un triglycéride répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R_1 est un reste d'acide acyle gras en C_{14} à C_{24} saturé ou non, de l'hydrogène, ou un mono-, un di- ou un tri- galactose ou glucose,
- R_2 est un reste acyle d'acide gras en C_{18} présentant une insaturation, de préférence un reste d'acide oléique ou d'un de ses isomères de position de la double liaison (cis -6, 7, 9, 11, 12 et 13) ou d'un de ses isomères isoramifiés,
- R_3 est un reste acyle d'acide gras en C_{14} - C_{24} saturé ou non ou un atome d'hydrogène.

Selon une variante préférée, l'un au moins des groupements R_1 ou R_3 de la formule (I) ci-dessus est constitué d'un reste acyle d'acide oléique (C_{18} : 1 [cis]-9).

Selon une variante particulièrement avantageuse de l'invention, les deux groupements R_1 et R_3 de la formule (I) ci-dessus sont constitués d'hydrogène.

Les cations du métal M utilisables pour préparer les complexes selon l'invention sont tous les cations de degré d'oxydation au moins égal 2 et susceptibles de se complexer avec les deux types de dérivés organiques ci-dessus

et connus pour leur activité catalytique sur les systèmes biologiques. On parlera dans le présent mémoire de biocatalyseur pour désigner ces métaux à activité catalytique sur les systèmes biologiques.

Les complexes de l'invention se forment relativement aisément par 5 mélange des trois types de constituants en les maintenant à une température comprise entre 30°C et 40°C pendant une douzaine d'heures ; la réaction catalytique de fabrication du complexe se fait de façon plus lente à température ambiante (5 à 8 jours à 25°C) ; le complexe ne se fabrique que peu ou pas si le mélange est maintenu au froid.

10 Ainsi donc, la demanderesse a clairement mis en évidence l'effet favorable d'une élévation de température, en particulier entre 30 et 40°C, sur la réaction intervenant entre les constituants du complexe de l'invention.

15 Les trois types de composés réagissent très aisément, par leur mise en solution dans un solvant organique, par exemple le dichlorométhane, l'éther, le chloroforme, l'éthanol ou l'acétate d'éthyle qui seront évaporés par la suite.

Le métal M sera choisi en fonction de l'activité biologique visée.

20 A titre d'exemples, si l'on vise un produit à activité hypoglycémiant et/ou antidiabétique et/ou insulénomimétique, on choisira tout particulièrement un dérivé métallique du niobium, du vanadium, du molybdène, du sélénium, du chrome ou du zinc.

Dans ces dérivés métalliques :

- le niobium est avantageusement au degré d'oxydation 4 ou 5, de préférence 5,
- le vanadium est avantageusement au degré d'oxydation 3, 4 ou 5, de 25 préférence 4,
- le sélénium est avantageusement au degré d'oxydation 4 ou 6, de préférence 4,
- le molybdène est en général à un degré d'oxydation compris entre 3 et 6, de préférence 3,
- 30 – le chrome est préférentiellement au degré d'oxydation 3,
- le zinc est de préférence au degré d'oxydation 2.

A titre d'exemples de métaux adaptés à d'autres types d'application, on citera :

- l'antimoine ou l'étain, si l'on vise le traitement des maladies auto-immunes touchant en particulier le système nerveux, par exemple la sclérose en plaques,

- l'or, dans les pathologies auto-immunes touchant l'appareil locomoteur, par exemple dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde,
- le vanadium dans les néoplasies du tube digestif,
- le ruthénium ou le palladium dans les néoplasies respiratoires,
- le lithium dans les pathologies du système nerveux central,
- l'étain dans les syndromes d'immunodéficiences acquises.

5 A titre d'exemples de dérivés métalliques particulièrement utiles selon l'invention, on citera les halogénures, les oxyhalogénures, les sulfates, les hydrates, les sels d'ammonium, les méthalates de métaux alcalins ou alcalino-terreux qui peuvent être avantageusement dissous dans l'eau ou parfois dans des alcools. On citera des dérivés organiques de métaux comme les acétylacétanates, les alcoolates 10 ou des complexes de métaux avec des solvants organiques, par exemple des éthers, le THF, la DMF. Ces dérivés organiques de métaux sont généralement solubles dans des solvants organiques, plus particulièrement dans des solvants chlorés 15 dans le chloroforme ou le dichlorométhane.

Le sitostérol utilisé pour la préparation des complexes de l'invention sera sous forme β ou γ . On pourra également utiliser un mélange de ces deux stérols.

20 Le sitostérol existe sous forme commerciale. Mais il est alors généralement en mélange avec du campestérol. Dans ces produits commerciaux généralement extraits du soja, le β -sitostérol ne représente que 50 % du produit, l'impureté principale étant le campestérol. On pourra obtenir du β -sitostérol présentant une pureté supérieure à 95 %, voir même de 99 %, en procédant de la façon suivante : on fait plusieurs recristallisations successives à l'acétone du 25 mélange commercial, ce qui permet de prépurifier le β -sitostérol par élimination du campestanol et du sitostanol présents dans le mélange. Puis, on fait subir au produit ainsi prépurifié 1 à 3 étapes de purification par chromatographie liquide haute pression sur colonne préparative C₁₈ en utilisant des mélanges éluants, tels que le méthanol, en particulier du méthanol à 100 % ou des mélanges de méthanol 30 et d'acetonitrile, en particulier des mélanges 80-20 ou tout mélange intermédiaire permettant d'obtenir le sitostérol avec une pureté supérieure à 95 voir même à 99 %. Cette pureté est déterminée par chromatographie en phase gazeuse.

On peut également préparer le sitostérol par extraction à partir de végétaux selon des techniques révélées dans la littérature, par exemple à la page 95 35 de la thèse soutenue en novembre 1993 à Montpellier par Claude Cerdon ayant

pour titre "Modulation de la production des sapogénines stéroïdiques en réponse à l'inhibition de la synthèse des stérols".

Cette extraction est avantageusement réalisée par complexation des métaux selon le procédé décrit en particulier dans le brevet français N° 2 316 247 5 dans lequel est décrit un procédé pour isoler les 3-hydroxystéroïdes et les 3-oxostéroïdes de mélange contenant ces composés.

Pour réaliser cette extraction, on pourra utiliser tout végétal ou produit d'origine végétale connu pour sa teneur relativement élevée en sitostérol.

A titre d'exemples de végétaux ou de produits d'origine végétale à 10 teneur relativement élevée en sitostérol libre, on citera en particulier l'huile d'olive, l'huile de soja, les feuilles de coton, les feuilles de café, les germes de blé, dont les teneurs relatives en stérols libres ainsi que le pourcentage de sitostérol dans la fraction stérol libre sont donnés dans le tableau ci-dessous :

	Teneur/kg	% de la fraction stérol
Huile d'olive	1 310 mg	91 %
Huile de soja	1 908 mg	53 %
Feuilles de coton	3 961 mg	93 %
Feuilles de café	9 914 mg	51 %
Germe de blé	17 336 mg	67 %

15

Il faut préciser cependant que la fraction sitostérol libre contient une proportion variable selon les végétaux des isomères 24 R et 24 S, proportion mal connue car peu ou pas étudiée, et qui paraît expliquer une meilleure activité relative de la fraction stérol de certains végétaux et surtout l'excès de sitostérol 20 nécessaire lors de la fabrication des nouveaux produits.

Les acylglycérols utiles pour la préparation des complexes selon l'invention peuvent être isolés dans la plupart des végétaux.

Plus généralement, la fraction chimique contenant ces produits peut être extraite de labiées, ortie (*urtica dioica* et *urens*), de la sauge, les bugles, la luzerne ou alfalfa (*medicago sativa*), les eucalyptus (*globulus*, *delegatensis*), l'*angelica archangelica* et l'*angelica sinensis*, les ombellifères, le *gymnema sylvestre* (*asclepiadaceae*), le *marsdenia condurango*, le *momordica charantia*, le *gingko biloba*, le chardon-marie, le thé vert, le thé noir (*camelia sinensis*), la rhubarbe, le *dioscorea dumetorum* (*dioscoreaceae*), l'*indigofera arrecta* 30 (*papilionaceae*), le *pittosporaceae*, l'*agrimonia eupatoria*, le *curcuma xanthorrhiza*

(roxb.), l'uncaria gambier (roxb.), le swertia chirayita (roxb.), les résédacées (réséda, phyteuma, lutea, alba, luteola), l'harpagophytum, les rubiacées, les gentianaceae, l'asparagus racemosus, le dioscorea dumetorum (dioscoraceae), l'aubépine (crataegus oxyacantha), le gui (viscum album), les palétuviers 5 (rhizophoracées), le kaki, les chênes, le chêne à galle (fagacées), les ronces, l'hamamélis (hamamélidacées), le ratanhia (kramériacées), le salicaire (lythracées), le calophyllum (clusiacées), les acacias, l'acacia à cachou (légumineuses mimosoidées), le quebracho (anacardiacées), les raisins (vitis vinifera, ampelidacées), les cassis (saxifragacées dont ribes nigrum), les myrtilles 10 (ericacées), les mûres (rubus fructicosus), le sureau, le choux-rouge, l'ail (allium sativum), le coriandre (coriandrum sativum), le juniper (juniperus communis), les pins (abiétacées), le pin maritime, les cyprès (cupressacées), les hibiscus, les rhus (anacardiaceae), les dicotylédones, les fougères, les gymnospermes, les melianthus, les rosacées, les roses, l'eriobotrya japonica (rosaceae), le boussingaultia 15 baselloides, le malva verticillata (malvaceae), les fraisiers, les citrus (rutacées), la benoite, le blighia sapida (sapindaceae), l'aubépine, les châtaigniers (fragacées), les sumacs (anacardiacées), les myrabolans (combrétacées), la bistorte, les légumineuses césalpinioïdées (dividivi, tara, algarobille), les légumineuses papilionacées (derris, lonchcarpus, mundelea, tephrosia), le lespedeza, le sophora, les polygonacées, les légumineuses, le sarrasin.

On utilise de façon particulièrement avantageuse comme source d'acylglycérols des huiles végétales insaturées, en particulier de l'huile d'olive de première pression à froid.

D'une façon générale, on choisira comme source d'acylglycérols utiles 25 selon l'invention une huile contenant une forte teneur en acide oléique, une telle huile contenant généralement une forte proportion d'acylglycérols utiles selon l'invention.

A titre d'exemples de telles huiles, on citera :

– l'huile d'olive dont la teneur en acide oléique ($C_{18}:1$) est comprise 30 entre 60 et 80 %, les huiles européennes étant plus riches en $C_{18}:1$ que les huiles d'Afrique du Nord,

– l'huile de tournesol de variété dite hybride tournesol oléique, contenant 83 % de $C_{18}:1$ au lieu de 16 % dans l'huile de tournesol normale,

– l'huile de carthame de variété oléique, contenant de 73 à 80 % de 35 $C_{18}:1$ au lieu de 10 à 20 % dans la variété linoléique,

– l'huile d'amande contenant de 64 à 82 % de $C_{18}:1$,

- l'huile de noisette contenant de 66 à 83 % de C₁₈ : 1,
- l'huile d'avocat dont la teneur en C₁₈ : 1 varie entre 36 et 80 %.

La fraction contenant des acylglycérols utiles pour préparer les complexes selon l'invention peut être avantageusement préparée à partir de l'huile d'olive de la façon suivante : on effectue une prépurification de l'huile d'olive en la passant sur une faible hauteur de silice (10 à 15 cm), en réalisant le vide et en éluant à l'aide d'un solvant organique tel que le dichlorométhane ou un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans des proportions 96/4 ou tout autre éluant présentant une polarité voisine, de façon à isoler les triglycérides présents dans l'huile parmi lesquels on trouve celui présentant un C₁₈ sur le C en position 2 du glycérol. La silice est ensuite lavée avec de l'acétate d'éthyle afin de récupérer les monoglycérides et les diglycérides intéressants selon l'invention, c'est-à-dire ceux comportant un acide gras en C₁₈ sur le carbone en position 2 dans le groupement glycérol.

La fraction ainsi obtenue est ensuite passée sur une colonne de silice et éluée avec différents gradients de mélange acétate d'éthyle/cyclohexane compris entre 10/90 et 100/0 de façon à séparer les différentes familles chimiques de l'huile et à récupérer la famille active recherchée.

Les complexes selon l'invention sont comme on l'a vu précédemment aisément fabriqués par simple mélange des trois types de composés décrits ci-dessus. Ce mélange est avantageusement réalisé dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, l'éther, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le mélange est ensuite maintenu à une température comprise entre 30°C et 40°C pendant une douzaine d'heures.

On utilise avantageusement des proportions équimolaires des deux constituants lipidiques ; toutefois, ces conditions ne sont pas critiques, et l'on pourra avantageusement utiliser un excès de sitostérol par rapport à l'acylglycérol dans des proportions de 1 à 50 en fonction de la nature du stérol (24 R ou 24 S).

Le métal est utilisé à doses très basses par rapport aux deux autres constituants, dans un rapport de 1/1 000 à 1/10 000 exprimé en moles par rapport à l'acylglycérol.

Les différents constituants sont formellement identifiés par des moyens analytiques adaptés :

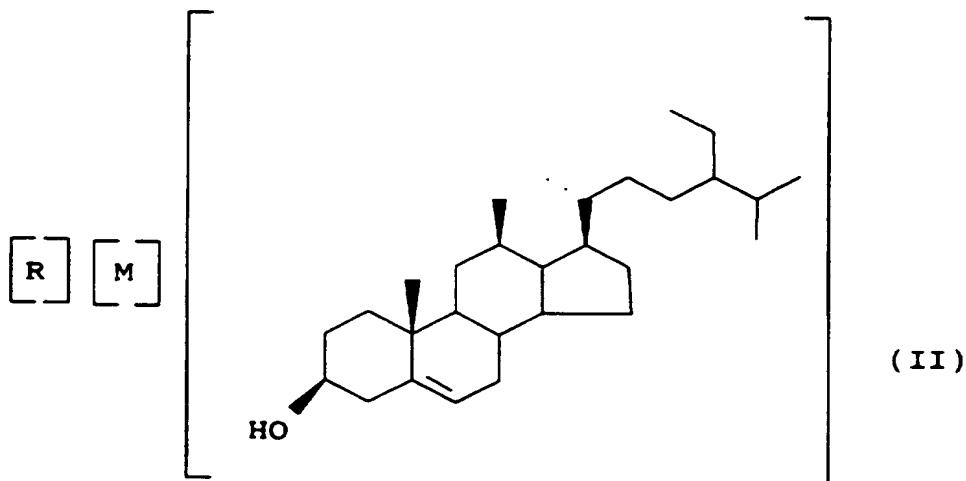
- pour le sitostérol : chromatographie en phase gazeuse,

- pour l'acylglycérol HPLC avec un détecteur à diffusion de lumière, sur une colonne de kromasil C₁₈, en présence d'un éluant constitué par exemple d'acétonitrile isocratique.

5 On peut également utiliser la chromatographie en phase gazeuse pour l'identification des monoglycérides.

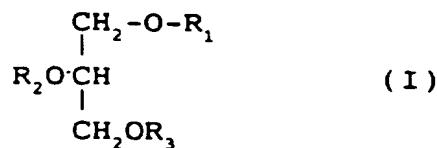
Les complexes de l'invention peuvent être représentés schématiquement par la formule II ci-dessous :

10



dans laquelle

- 15 - M est un cation d'un métal au degré d'oxydation au moins égal à 2 utilisable comme biocatalyseur dans le métabolisme vivant,
 - R est un groupement de type acylglycérol répondant à la formule (I) ci-dessous :



20 dans laquelle :

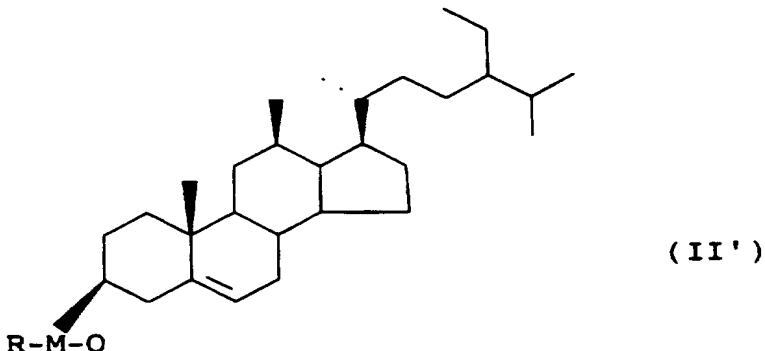
- R₁ est un reste acyle d'acide gras en C₁₄ à C₂₄, saturé ou non, un atome d'hydrogène ou un mono-, un di- ou un tri-galactose ou glucose,

- R₂ est un reste acyle d'acide gras en C₁₈ : 1, de préférence provenant de l'acide oléique ou d'un de ses isomères de position de la double liaison (cis-6, 7, 9, 11, 12 ou 13) ou un de leurs isomères isoramifiés,
- R₃ est un reste acyle d'acide gras en C₁₄ à C₂₄, saturé ou non ou un atome 5 d'hydrogène.

Le pic de masse du complexe n'est généralement pas détectable avec les méthodes usuelles, telles que l'ionisation chimique et l'impact électronique, ce qui peut s'expliquer par le fait que les complexes formés par ces deux constituants 10 avec le métal sont généralement instables comme la plupart des complexes organométalliques ayant une activité biologique.

On suppose toutefois, selon une première hypothèse, que les complexes selon l'invention répondent à la formule (II') :

15



dans laquelle R et M ont les significations données ci-dessus.

Selon une variante particulièrement préférée, dans les complexes décrits ci-dessus les groupements R₁ et R₃ sont constitués par de l'hydrogène.

20

Selon une autre variante préférée de l'invention, l'un au moins des groupements R₁ ou R₃ est constitué d'acide oléique (C₁₈ : 1[cis]-9).

25

Cette première hypothèse, concernant la structure du complexe selon l'invention, est tout à fait plausible étant donné l'activité observée des produits selon l'invention. En effet, l'augmentation d'activité caractéristique du métal à des doses très basses, laisse penser qu'il s'agit d'un véritable complexe organométallique permettant de transporter le métal vers des sites spécifiques d'action où il peut agir à des doses particulièrement basses, augmentant ainsi considérablement la biodisponibilité du métal. En effet, dans le cas du vanadium, la dose du métal

par kg d'animal peut être abaissée à 1 µg/kg alors qu'elle est de 10 mg/kg dans le cas du sulfate de vanadyle.

Toutefois, une autre hypothèse, également plausible étant donnée la très faible quantité de métal nécessaire, serait de penser que le métal joue un rôle 5 purement catalytique pour favoriser la réaction de l'acylglycérol et du sitostérol.

Le métal biocatalytique M est avantageusement choisi parmi les métaux suivants : zinc, fer, cuivre, magnésium, vanadium, titane, chrome, manganèse, cobalt, nickel, gallium, germanium, antimoine, étain, indium, palladium, rhodium, ruthénium, technium, molybdène, niobium, zirconium, 10 yttrium, tantale, tungstène, rhénium, osmium, iridium, platine, or, argent, thallium.

D'une façon particulièrement avantageuse, le métal est le vanadium, au degré d'oxydation 3, 4 ou 5, de préférence 4 ou 5, de préférence encore 4. Ceci permet une application des complexes selon l'invention en particulier dans le traitement et/ou la prévention du diabète et de ses complications.

15 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation des complexes décrits précédemment en tant qu'agents transporteurs de cations à activité biocatalytique, les ligands liés au métal servant à accroître la biodisponibilité dudit métal.

Une telle application est d'autant plus importante que, d'une façon 20 générale, l'homme du métier sait que la difficulté d'utilisation thérapeutique des cations métalliques est liée à leur toxicité aux doses actives : des exemples bien connus sont les sels de lithium utilisés en pathologie psychiatrique ou les sels de platine, ruthénium, palladium utilisés en cancérologie.

L'exemple du vanadium dans le traitement du diabète et de ses 25 complications illustre bien ce problème et la solution apportée par la présente invention. En effet :

– les sels de vanadium en développement depuis une décennie (vanadyl et vanadate) sont actifs chez l'animal à la dose de 5 à 10 mg/kg (exprimée en métal) par voie intrapéritonéale ; à cette dose, ils sont très toxiques et ne peuvent être 30 administrés à l'homme.

– Certains complexes organiques décrits au cours des dernières années, notamment dans le brevet européen n° 0 305 264 déposé le 10.08.88, permettent d'obtenir une activité à des doses de l'ordre de 1 à 5 mg/kg (exprimée en métal).

– Les complexes organométalliques de vanadium, décrits selon l'invention, 35 permettent, quant à eux, une activité optimale (retour à une glycémie normale et guérison le plus souvent durable de l'ensemble des symptômes) avec une dose de

vanadium (exprimée en métal) de l'ordre de 1 µg/kg chez l'animal, donc à des doses nettement plus basses et dénuées de toxicité.

Les complexes organométalliques décrits dans la présente invention optimisent ainsi la biodisponibilité du cation métallique transporté, permettant son utilisation thérapeutique avec une toxicité faible ou nulle, ce qui présente un avantage considérable par rapport à l'état de la technique.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant au moins un complexe tel que défini précédemment et un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon une première variante, la composition pharmaceutique contient un complexe tel que défini précédemment d'un seul métal.

Selon une autre variante, la composition pharmaceutique peut comprendre un mélange de deux complexes tels que définis précédemment de deux métaux différents.

Un tel mélange aboutit, dans certains cas, à un effet synergique : c'est le cas, en particulier, lorsque la composition contient un mélange de complexe de vanadium et de zinc. On a pu observer, dans ce cas, un effet synergique lors de l'utilisation de composition pharmaceutique contenant un mélange de ces deux types de complexes dans le traitement du diabète.

Comme excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable, on peut utiliser tout excipient, véhicule ou support bien connu de l'homme de l'art. On peut citer, par exemple, et de façon non limitative : le lactose, l'amidon de maïs, le glucose, la gomme arabique, l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium, la dextrine, le mannitol, le talc, les huiles d'origine naturelle riches en acides gras insaturés essentiels et en stérol. En particulier, si cela s'avère éventuellement nécessaire, on peut utiliser d'autres additifs bien connus de l'homme de l'art tels que des stabilisants, des desséchants, des liants, des tampons de pH.

Les compositions de l'invention peuvent être administrées de différentes manières, en particulier par voie intramusculaire, sous-cutanée, sublinguale, per os, permuqueuse, transdermique (en administrant la composition sous forme de patch ou de gel).

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation des complexes de l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé comme agent régulateur ou stimulant des systèmes biologiques biocatalytiques, en

particulier dans le traitement ou la prévention des déficits ou des dysfonctionnements (génétiques ou acquis) des systèmes enzymatiques nécessitant la présence de métaux sous forme de cations comme catalyseur des réactions biochimiques notamment dans le traitement ou la prévention des maladies 5 métaboliques, auto-immunes ou néoplasiques.

Dans toutes ces utilisations, on met en application le fait que la biodisponibilité du métal lui-même connu comme biocatalyseur se trouve accrue du fait de sa complexation.

La complexation conduit dans tous les cas à une exaltation du pouvoir 10 biocatalytique du métal, ce qui permet d'obtenir une activité avec des doses de métal considérablement diminuées par rapport aux doses habituellement utilisées.

Selon une des variantes particulièrement importantes de l'invention, on citera l'utilisation des complexes dans lequel le métal est choisi dans le groupe constitué du vanadium, du niobium, du sélénium, du chrome et du molybdène pour 15 le traitement et/ou la prévention du diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, de ses complications cardio-vasculaires et/ou de l'insulino-résistance et de ses complications cardio-vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, les coronaropathies obstructives (infarctus du myocarde, angor), les microangiopathies oculaires ou périphériques et/ou de l'hypercholestérolémie et/ou 20 de l'hypertriglycéridémie ainsi que de l'obésité de type androïde.

On choisira parmi ces complexes de préférence ceux du vanadium au degré d'oxydation 3, 4 ou 5, de préférence encore les complexes dans lesquels le vanadium se trouve au degré d'oxydation 4.

Selon un autre de ses aspects particulièrement important, l'invention 25 concerne également des produits diététiques, notamment des produits diététiques utilisables comme compléments alimentaires à activité régulatrice du métabolisme glucidique et/ou protectrice cardiovasculaire, incorporant les complexes précédemment définis ainsi qu'un mode de préparation de ces produits.

En effet, étant donné le mode de préparation des complexes décrits 30 précédemment, ils peuvent se former aisément par addition dans une huile riche en acides oléiques C₁₈ : 1 de β ou de γ-sitostérol ou un extrait végétal contenant au moins l'une de ces deux formes de sitostérol et d'un sel de métal tel que défini précédemment.

Comme on l'a vu précédemment, les teneurs en acide oléique C₁₈ : 1 35 des huiles végétales varient considérablement selon la nature du végétal et son origine géographique.

Pour la préparation des produits diététiques selon l'invention, on utilise avantageusement une huile végétale dans laquelle les acides oléiques représentent au moins 60 % des acides gras.

Selon une variante préférée, on utilisera de l'huile d'olive, de 5 préférence de l'huile de première pression à froid.

Le sitostérol sera avantageusement introduit sous forme d'un extrait végétal. On pourra, en particulier, utiliser un extrait végétal du commerce obtenu à partir du soja.

Pour obtenir un produit diététique, en particulier, utilisable comme 10 complément alimentaire à activité régulatrice du métabolisme glucidique et/ou protectrice cardiovasculaire, on utilisera avantageusement comme sel métallique, un sel de vanadium, dans lequel le vanadium est au degré d'oxydation 4 ou 5, de préférence 4, en particulier un vanadate ou un acétyl acétonate.

Le produit diététique est obtenu par simple mélange de l'huile, de 15 l'extrait végétal riche en sitostérol et du sel métallique.

Toutefois, il est apparu que l'activité était considérablement accrue lorsque le mélange était chauffé, en particulier lorsqu'il était chauffé pendant environ 12 h à une température comprise entre 30 et 40°C, ce qui permet d'abaisser considérablement la teneur en métal.

A titre d'exemple de tels produits diététiques selon l'invention, on 20 citera les mélanges constitués de :

– 100 ml d'huile dont les acides gras ont une teneur d'au moins 60 % en acides oléiques, en particulier de l'huile d'olive,

– 0,5 à 3 g de sitostérol extrait du soja,

25 – 10 à 100 µg de sel de vanadium exprimé en poids de métal

Ce produit administré quotidiennement à raison de 5 à 10 ml par os permet une meilleure régularisation du métabolisme glucidique et une prévention des complications cardiovasculaires. Un tel traitement diététique est particulièrement indiqué dans le cas des diabétiques et des personnes présentant un hyperinsulinisme et/ou une insulino-résistance.

30 Les exemples suivants sont donnés à titre purement illustratif de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : Purification des produits de départ

a) Purification du sitostérol

5 On part d'un produit commercial extrait du soja et contenant 50 % de sitostérol., sous forme d'un mélange de β -et γ -sitostérols, l'impureté principale étant le campestérol.

On prépurifie le sitostérol par élimination du campestanol et du sitostanol présents dans le mélange par recristallisation à l'acétone.

10 On soumet le produit à une étape de séparation par chromatographie liquide haute pression préparative sur colonne C₁₈ avec un mélange éluant constitué d'un mélange MEOH/acetonitrile 80/20.

On récupère une fraction contenant du sitostérol à une pureté supérieure à 95 % déterminée par chromatographie en phase gazeuse.

15 b) Préparation d'une fraction contenant plus de 90 % d'acylglycérol

On part d'huile d'olive que l'on prépurifie sur une colonne de silice de faible hauteur (10 à 15 cm). On réalise l'élution avec le dichlorométhane ou un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 96/4, sous vide. Cette opération permet d'éliminer les triglycérides présents dans l'huile.

La silice est ensuite lavée avec de l'acétate d'éthyle et on récupère la fraction intéressante de l'huile.

20 25 Cette fraction est ensuite passée sur colonne de silice en éluant avec différents gradients de mélange acétate d'éthyle/cyclohexane compris entre 10/90 et 100/0. Cette opération permet de séparer les différentes familles chimiques de l'huile et de récupérer la fraction active recherchée qui est contrôlée en HPLC avec détecteur à diffusion de lumière.

30 Deux fractions sont concernées par cette activité, la fraction dite monoglycéride qui contient le 2-monooléylglycérol et la fraction dite diglycéride contenant le 1,2 dioléylglycérol

Exemple 2 – Préparation du complexe selon l'invention

2.1) à température ambiante

35 2.1a) Le sitostérol préparé dans l'exemple 1a) est dissous dans un solvant organique avec le dérivé métallique et la fraction active de l'huile d'olive préparée à l'étape b).

Ainsi, dans 15 cc de dichlorométhane, on dissout :

1 g de sitostérol

50 mg de monoglycéride

25 mg de VO (AcAc)₂

5 où AcAc désigne l'acétylacétonate.

2.1b) On procède avec les mêmes fractions de sitostérol et de monoglycérides que dans l'exemple 2.1a.

10 On réalise une émulsion avec 1 g de sitostérol et 50 mg de monoglycérides on ajoute 25 mg de (VOSO₄.H₂O) dans un milieu contenant 10 cc d'éthanol et 90 cc de sérum physiologique.

2.1c) On prend comme dans l'exemple 2.1a ci-dessus mais en remplaçant les monoglycérides extraits de l'huile d'olive par 50 mg de 2-monooléylglycérol commercial.

15

2.2) A température plus élevée

On purifie le sitostérol selon le procédé de l'exemple 1(a).

20 On prépare une fraction contenant plus de 90 % d'acylglycérol selon l'exemple 1b).

On prépare des complexes selon l'invention selon l'un des protocoles donnés à l'exemple 2.1 mais en utilisant 100 µg de VO(AcAc)₂ au lieu de 25 mg et on chauffe le mélange pendant environ douze heures à une température comprise entre 30 et 40°C.

25 Exemple 3 : Préparation d'une composition pharmaceutique

On prépare une composition pharmaceutique à partir d'un des complexes formés selon l'exemple 2, de la façon suivante :

30 Le complexe est incorporé au liquide d'injection et le solvant organique est chassé par exemple sur évaporateur rotatif sauf lors d'une solution hydroalcoolique qui est injectée en l'état. Le produit peut alors être administré par exemple en injection intramusculaire.

Le complexe peut également être incorporé à un patch pour une diffusion transdermique.

35 Le complexe peut aussi, sous sa forme solide, être conditionné en gélule gastro-résistante.

Exemple 4 : Tests pharmacologiques**4.1) Détermination d'un effet hypoglycémiant****4.1a) Protocole du test de détermination d'un effet hypoglycémiant**

Les complexes obtenus selon les exemples 2.1 et 2.2 sont évalués
5 selon la procédure suivante :

– des rats mâles de souche Wistar provenant de l'élevage de la Société Ifa-Crédo et pesant en moyenne 160 g sont maintenus 4 jours en observation et reçoivent de la nourriture et de l'eau de boisson ad libitum. Ils sont soumis à une température de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, et à un cycle jour/nuit de 12 h ;

10 – ils sont ensuite anesthésiés à l'éther éthylique et on leur administre une dose de 60 mg/kg de Streptozotocine en solution dans un tampon citrate à pH 4,5 par une injection pratiquée au niveau de la veine du pénis ;

15 – trois jours plus tard, les animaux (qui pèsent alors 200 g environ) présentant une glycémie comprise entre 3 et 4,9 g/l sont groupés par lots de 6 animaux, 3 par cage et soumis au traitement par la substance à tester par injection intra-péritonéale (désignée ci-après par IP) en solution dans une fraction extraite d'huile d'olive et ne contenant que des triglycérides qui ont un comportement neutre par rapport aux complexes à tester (ou encore dans du transcutol).

20 On constitue également un lot de rats témoins normaux et un lot de rats témoins diabétiques, qui à la place des substances à évaluer, reçoivent le même volume de triglycérides extraits d'huile d'olive, par voie IP.

25 Le contrôle de la glycémie est effectué au temps souhaité avec un Glucometter III AMES (Bayer) sur glucofilm, lorsqu'il s'agit d'un test d'évaluation d'un effet hypoglycémiant à 2 et 6 h après l'administration, ou avec un Glucometter I AMES, sur glucostix lorsqu'il s'agit d'un traitement de plusieurs jours, servant à évaluer le rôle régulateur de la glycémie, préventif des complications du diabète et un éventuel effet rémanent après arrêt du traitement, par incision de l'extrémité de la queue et prélèvement d'une goutte de sang.

30 4.1b) Résultats**b1) Résultats obtenus avec des complexes du vanadium**

Le tableau I ci-dessous donne les résultats obtenus lors du traitement de différents lots de rats en suivant le protocole du paragraphe a) et en utilisant un complexe préparé selon l'exemple 2.1 à partir de 50 mg d'acylglycérol présentant une insaturation, 1 g de sitostérol et 10 mg de vanadium (exprimé en métal). Le dérivé de vanadium utilisé pour la préparation de ce complexe est

VO(AcAc)₂. Le complexe est solubilisé dans de l'éthanol puis introduit dans un excipient injectable constitué de la fraction triglycéride de l'huile d'olive. Le tableau I ci-dessous donne, pour différents lots de rats, les résultats obtenus aux jours J0, J5, J8, et J11 du traitement.

5

Ce tableau précise, aux jours J5, J8, J11 :

- le taux de glycémie (glyc),
- la variation de ce taux de glycémie par rapport au taux à J0 (var%),
- le nombre de rats corrigés (corr), par rats corrigés on entend ceux présentant une glycémie inférieure à 1,50 g/l,
- la variation du poids des rats (pds).

10

Dans l'exemple de préparation décrit ci-dessus, la quantité de
15 complexe obtenu permet de traiter un lot de 6 rats pendant 11 jours avec une administration quotidienne.

TABLEAU I

Lot	J0	J5				J8				J11			
		glyc	glyc	var%	corr	glyc	glyc	var%	corr	glyc	glyc	var%	corr
Témoin	3,69	4,38	19			11	4,81	30		27	4,4	19	30
1	3,82	1,3	-66	5	-4	1,03	-73	5	7	1,09	-71	6	27
2	3,77	1,12	-70	5	-17	1,21	-68	6	-10	1,12	-70	6	9
3	3,7	0,92	-75	6	-19	1,09	-71	6	-3	1,11	-70	6	23
4	3,67	0,94	-74	6	-10	1,3	-65	6	0	1,19	-68	6	22
5	3,57	0,91	-75	6	-9	1,22	-66	6	-7	1,06	-70	6	7
6	3,85	0,97	-75	6	-15	0,93	-76	6	0	1,2	-69	5	20
7	4,16	1,23	-70	4	-16	1,02	-75	6	6	1,12	-73	6	27

Il ressort du tableau I ci-dessus que sur 42 rats diabétiques traités, la diminution de la glycémie moyenne sur l'ensemble des rats est de 70,74 %.

41 rats sur 42 ont retrouvé une glycémie normale inférieure à 1,50 g/l.

5 On observe une activité comparable à celle obtenue avec les produits de l'exemple 2.1 mais pour une dose de vanadium considérablement diminuée, en remplaçant les produits de l'exemple 2.1 par ceux de l'exemple 2.2. Par contre, on constate que sans l'étape de chauffage un produit fabriqué avec les mêmes proportions que celles de l'exemple 2.2 n'a pas d'activité.

10 b2) Résultats obtenus avec des complexes d'autres métaux
Le ligand organique utilisé est le même ; la méthode de préparation est la même, les produits sont testés selon le même protocole pharmacologique.
Les résultats sont donnés dans le tableau II ci-dessous.

15

TABLEAU II

Dérivé métallique	Dose (mg) du produit organique	Dosage de métal (mg)	Glycémie à 6 h (variation)
aucun	5	0	-5 %
NbCl ₅	5	0,5	-36 %
SeO ₄ Na ₂	5	0,5	-33 %
Cr(SO ₄) ₂ K	5	0,2	-25 %
VOSO ₄	5	0,1	- 59 %
ZnCl ₂	5	1	-27 %
ZnCl ₂ + VOSO ₄	5	1 mg Zn + 0,1 mg V	- 68 %

On observe une activité intéressante pour tous les complexes réalisés avec ces métaux. On note une activité optimale du vanadium pour abaisser la glycémie, les autres métaux apparaissent interchangeables, mais avec une activité moindre.

On observe également un intéressant effet de synergie pour l'association des complexes contenant deux métaux (zinc et vanadium).

25

4.2 - Activité sur l'insulino-résistance et l'hyperinsulinisme et les pathologies associées

4.2.1) Protocole de test

5 L'étude est réalisée sur des rats modèle SHR (Spontaneously Hypertensive Rat)

Ces rats sont spontanément, pour des raisons génétiques, hypertendus et hyperinsuliniques. Ce modèle est très comparable à l'hypertension dite essentielle chez l'homme. Les traitements classiques antihypertenseurs réduisent l'hypertension, mais ne modifient pas l'hyperinsulinisme.

10 Cette étude a été réalisée avec 3 lots de 6 rats SHR âgés de 6 semaines (noté a à f)

- lot 1 : rats SHR témoins.
- lot 2 : rats SHR traités par un complexe selon l'invention
- lot 3 : rats SHR rationnés en nourriture (de façon à limiter leur

15 consommation à une consommation identique à celle des rats du lot 2).

Ces animaux ont une glycémie normale.

Le taux d'insuline plasmatique a été dosé après 10 jours de traitement (ou de rationnement).

20 **4.2.2) Résultats**

Le tableau III ci-dessous donne les taux d'insuline plasmatique et la pression artérielle des rats des trois lots définis ci-dessus, ceux du lot 2 ayant été traités par un complexe selon l'invention préparé selon l'exemple 2.2, à raison de 1 µg quotidien de vanadium par kg d'animal, ceci pendant 11 jours.

25

TABLEAU III

Lots de rats SHR	Insulinémie (ng/ml)	Tension artérielle (mmHg)
a	2	160
b	3,8	185
c	2,1	165
lot 1		
d	3,4	180
e	1,04	140
f	3,8	190
moyenne du lot	2,69	170

a	2,28	160
b	0,64	120
c	0,55	115
lot 2 d	2,2	155
e	0,6	120
f	2,7	155
moyenne du lot	1,48	137
a	4,3	170
b	9,5	180
c	12,3	185
lot 3 d	0,5	120
e	4,5	185
f	4	180
moyenne du lot	5,85	170

Le taux d'insuline plasmatique moyen chez le rat normal est de 0,9 ng/ml.

Sur les 6 rats traités par le complexe de l'invention, 3 ont retrouvé un taux d'insuline normal, les 3 autres ont un taux d'insuline abaissé par rapport aux témoins ; il y a une corrélation avec la correction de l'hypertension artérielle.

La restriction de nourriture entraîne une augmentation importante du taux de l'insulinémie, et un maintien de l'hypertension artérielle.

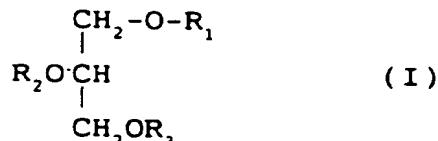
10

15

20

REVENDICATIONS

1. Complexe organométallique susceptible d'être obtenu par réaction :
- d'un cation d'un métal (M) au degré d'oxydation au moins égal à 2
 - 5 utilisable comme biocatalyseur dans le métabolisme vivant,
 - du β ou du γ -sitostérol libre ou d'un mélange de ces deux produits ou d'un extrait végétal en contenant,
 - d'un mono-, d'un di- ou d'un triglycéride répondant à la formule (I) :



10

dans laquelle :

- R_1 est un reste acyle d'acide gras en C_{14} à C_{24} saturé ou non, de l'hydrogène, ou un mono-, un di- ou un tri-galactose ou glucose,
 - 15 - R_2 est un reste acyle d'acide gras en C_{18} présentant une insaturation, de préférence un reste d'acide oléique ou d'un de ses isomères de position de la double liaison ($\text{cis-6, 7, 9, 11, 12 et 13}$) ou d'un de ses isomères isoramifiés,
 - R_3 est un reste acyle d'acide gras en $\text{C}_{14}\text{-C}_{24}$ saturé ou non ou un atome d'hydrogène.
- 20 2. Complexe organométallique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un au moins des groupements R_1 ou R_3 est constitué d'un reste acyle de l'acide oléique.

25 3. Complexe selon la revendication 1, caractérisé en ce que les groupements R_1 et R_3 sont constitués d'hydrogène.

4. Complexe selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le mélange de sitostérols est un mélange de sitostérols obtenu à partir du soja.

30 5. Complexe selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le métal appartient à la famille constituée des métaux suivants : zinc, fer, cuivre, magnésium, vanadium, titane, chrome, manganèse, cobalt, nickel, gallium, germanium, antimoine, étain, indium, palladium, rhodium, ruthénium, technium, molybdène, niobium, zirconium, yttrium, tantale, tungstène, rhénium, osmium, iridium, platine, or, argent, thallium.

6. Complexe selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le métal est le vanadium au degré d'oxydation 3, 4 ou 5, de préférence 4

7. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on mélange les constituants dudit complexe dans un solvant organique.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on porte ledit mélange à une température comprise entre 30 et 40°C pendant environ douze heures.

9. Utilisation d'un complexe organométallique selon l'une des revendications 1 à 6, ou obtenu selon le procédé des revendications 7 ou 8, en tant qu'agent transporteur du cation M à activité biocatalytique.

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un complexe tel que défini dans l'une des revendications 1 à 6, ou obtenu selon le procédé des revendications 7 ou 8, et un véhicule, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient un complexe du vanadium.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient un complexe de zinc.

13. Utilisation d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 6, ou obtenu selon l'une des revendications 7 ou 8, pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé comme agent régulateur ou stimulant des systèmes biologiques biocatalytiques, en particulier dans le traitement ou la prévention des déficits ou dysfonctionnements (génétiques ou acquis) des systèmes enzymatiques nécessitant la présence de métaux sous forme de cation comme catalyseur des réactions biochimiques notamment dans le traitement ou la prévention des maladies métaboliques, auto-immunes ou néoplasiques.

14. Utilisation selon la revendication 13 d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 6, ou obtenu selon le procédé selon l'une des revendications 7 ou 8, dans lequel le métal est choisi dans le groupe constitué du vanadium, du niobium, du sélénum, du chrome, du zinc et du molybdène pour le traitement et/ou la prévention du diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, de ses complications cardio-vasculaires et/ou de l'insulino-résistance et de ses complications cardio-vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, les coronaropathies obstructives, telles qu'infarctus du myocarde ou angor, les microangiopathies oculaires ou périphériques, et/ou de l'hypercholestérolémie et/ou de l'hypertriglycéridémie ainsi que de l'obésité de type androïde.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que le métal est le vanadium, de préférence le vanadium au degré d'oxydation 3, 4 ou 5, de préférence 4.

5 16. Produit diététique, notamment à activité régulatrice du métabolisme glucidique et/ou protectrice cardio-vasculaire, contenant un complexe selon l'une des revendications 1 à 6 ou obtenu selon le procédé de l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un mélange :

– d'huile végétale contenant une teneur en acides oléiques d'au moins 60 % en poids par rapport aux acides gras,

10 – de β -sitostérol et/ou de γ -sitostérol ou d'un extrait végétal en contenant

– d'un sel de métal M tel que défini dans la revendication 1.

17. Produit diététique selon la revendication 16, caractérisé en ce que le métal M est du vanadium au degré d'oxydation 4 ou 5, de préférence 4.

15 18. Produit diététique selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisé en ce qu'il contient :

– 100 ml d'huile végétale contenant au moins 60 % d'acides oléiques par rapport aux acides gras, de préférence d'huile d'olive de 1ère pression à froid,

– 0,5 à 3 g de sitostérol extrait du soja,

20 – 10 à 100 μ g de sel de vanadium exprimé en poids de métal.

19. Procédé de préparation d'un produit diététique selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce que ledit mélange est porté à une température de 30 à 40°C pendant environ 12 h.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07J51/00 A61K31/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 9, 27 February 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 069237, M. IVORRA ET AL: "Antihyperglycemic and Insulin-Releasing Effects of beta-Sitosterol 3-beta-D-glucoside and its Aglycone, beta-Sitosterol" column 1; XP002002377 see abstract & ARCH. INT. PHARMACODYN. THER., vol. 296, 1988, pages 224-231,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-19

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 May 1996	30-05-1996
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (- 31-70) 340-3016	Authorized officer Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 7, 20 August 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 38547, A. BACH ET AL: "Metabolic Effects Following a Short and Medium Chain Triglyceride Load in Dogs. III. Infusion of Trinonanoate" page 20; column 1; XP002002378 see abstract & NUTR. METAB., vol. 14, no. 4, 1972, pages 203-209, ---	1-19
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9418 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 94-147852 XP002002385 & JP,A,06 092 848 (SAGAMI CHEM RES CENTRE) , 5 April 1994 see abstract ---	1-19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 19, 11 May 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 187365, G. CROS ET AL: "Effects of Vanadyl Derivatives on Animal Models of Diabetes" page 2; column 2; XP002002379 see abstract & MOL. CELL. BIOCHEM., vol. 109, no. 2, 1992, pages 163-166, ---	1-19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 1, 4 July 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 580, M. NAKAI ET AL: "Insulin-Like Effects of Selenium Compounds and the Mechanism" page 64; column 1; XP002002380 see abstract & BIOMED. RES. TRACE. ELEM., vol. 4, no. 2, 1993, pages 81-82, ---	1-19
1		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P.L./FR 96/00153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 5, 3 February 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 34320, J. MCNEILL ET AL: "Insulinlike Effects of Sodium Selenate in Streptozocin-Induced Diabetic Rats" page 64; column 1; XP002002381 see abstract & DIABETES, vol. 40, no. 12, 1991, pages 1675-1678,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 23, 10 December 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 133416, I. DINU ET AL: "Influence of Chromium on the Activity of Some Hepatic Enzymes" page 70; column 2; XP002002382 see abstract & REV. ROUM. BIOCHIM., vol. 10, no. 2, 1973, BUCHAREST, RO, pages 105-111,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 11, 11 September 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70845, G. BERENSHTEIN ET AL: "Interaction of Selenium and Vitamin E on Indexes of Carbohydrate Metabolism in Animals" page 103; column 2; XP002002383 see abstract & VESTSI AKAD. NAVUK BELARUS. SSR, SER. BIYAL. NAVUK, no. 2, 1972, pages 53-57,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 511 (IR2M) 30 July 1993 see the whole document</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 512 (IR2M) 30 July 1993 see the whole document</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 514 (IR2M) 30 July 1993 see the whole document</p> <p>---</p>	1-19
1 6	<p>FR,A,2 686 515 (IR2M) 30 July 1993 see the whole document</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,79 00435 (RESEARCH CORP) 12 July 1979 see the whole document ---	1-19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 5, 31 August 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5179a, V. VASIL'EVA ET AL: "Molecular Compounds of beta-Sitosterol with Metal Chlorides" column 5179; XP002002384 see abstract & ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 34, no. 5, 1964, pages 1400-1401, ---	1-19
Y	EP,A,0 257 939 (EFAMOL LTD) 2 March 1988 see the whole document -----	1-19

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2686511	30-07-93	EP-A- 0624092	17-11-94	
		WO-A- 9314772	05-08-93	
FR-A-2686512	30-07-93	EP-A- 0624092	17-11-94	
		WO-A- 9314772	05-08-93	
		WO-A- 9314751	05-08-93	
FR-A-2686514	30-07-93	EP-A- 0624092	17-11-94	
		WO-A- 9314772	05-08-93	
FR-A-2686515	30-07-93	EP-A- 0624092	17-11-94	
		WO-A- 9314772	05-08-93	
WO-A-7900435	12-07-79	US-A- 4195094	25-03-80	
		CA-A- 1125787	15-06-82	
		EP-A- 0007911	06-02-80	
		US-A- 4262018	14-04-81	
EP-A-0257939	02-03-88	AU-B- 600298	09-08-90	
		AU-B- 7726087	03-03-88	
		CA-A- 1319681	29-06-93	
		IE-B- 60416	13-07-94	
		JP-A- 63068595	28-03-88	
		US-A- 4937262	26-06-90	
		ZA-A- 8706074	25-02-88	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

Fu/FR 96/00153

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07J51/00 A61K31/575

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 9, 27 Février 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 069237, M. IVORRA ET AL: "Antihyperglycemic and Insulin-Releasing Effects of beta-Sitosterol 3-beta-D-glucoside and its Aglycone, beta-Sitosterol" colonne 1; XP002002377 voir abrégé & ARCH. INT. PHARMACODYN. THER., vol. 296, 1988, pages 224-231,</p> <p>---</p> <p style="text-align: right;">-/-</p>	1-19

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

'&' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
7 Mai 1996	30-05-1996
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Wachtorn, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Mandé Internationale No
PCT/FR 96/00153

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 7, 20 Août 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 38547, A. BACH ET AL: "Metabolic Effects Following a Short and Medium Chain Triglyceride Load in Dogs. III. Infusion of Trinonanoate" page 20; colonne 1; XP002002378 voir abrégé & NUTR. METAB., vol. 14, no. 4, 1972, pages 203-209,</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-19
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9418 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 94-147852 XP002002385 & JP,A,06 092 848 (SAGAMI CHEM RES CENTRE) , 5 Avril 1994 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 19, 11 Mai 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 187365, G. CROS ET AL: "Effects of Vanadyl Derivatives on Animal Models of Diabetes" page 2; colonne 2; XP002002379 voir abrégé & MOL. CELL. BIOCHEM., vol. 109, no. 2, 1992, pages 163-166,</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 1, 4 Juillet 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 580, M. NAKAI ET AL: "Insulin-Like Effects of Selenium Compounds and the Mechanism" page 64; colonne 1; XP002002380 voir abrégé & BIOMED. RES. TRACE. ELEM., vol. 4, no. 2, 1993, pages 81-82,</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-19
1		-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 96/00153

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 5, 3 Février 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 34320, J. MCNEILL ET AL: "Insulinlike Effects of Sodium Selenate in Streptozocin-Induced Diabetic Rats" page 64; colonne 1; XP002002381 voir abrégé & DIABETES, vol. 40, no. 12, 1991, pages 1675-1678,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 23, 10 Décembre 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 133416, I. DINU ET AL: "Influence of Chromium on the Activity of Some Hepatic Enzymes" page 70; colonne 2; XP002002382 voir abrégé & REV. ROUM. BIOCHIM., vol. 10, no. 2, 1973, BUCHAREST, RO, pages 105-111,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 11, 11 Septembre 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70845, G. BERENSHTEIN ET AL: "Interaction of Selenium and Vitamin E on Indexes of Carbohydrate Metabolism in Animals" page 103; colonne 2; XP002002383 voir abrégé & VESTSI AKAD. NAVUK BELARUS. SSR, SER. BIYAL. NAVUK, no. 2, 1972, pages 53-57,</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 511 (IR2M) 30 Juillet 1993 voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 512 (IR2M) 30 Juillet 1993 voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-19
Y	<p>FR,A,2 686 514 (IR2M) 30 Juillet 1993 voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-19
1 6	<p>FR,A,2 686 515 (IR2M) 30 Juillet 1993 voir le document en entier</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
F-1/FR 96/00153

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO,A,79 00435 (RESEARCH CORP) 12 Juillet 1979 voir le document en entier ---	1-19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 5, 31 Août 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5179a. V. VASIL'EVA ET AL: "Molecular Compounds of beta-Sitosterol with Metal Chlorides" colonne 5179; XP002002384 voir abrégé & ZH. OBSHCH. KHIM. , vol. 34, no. 5, 1964, pages 1400-1401, ---	1-19
Y	EP,A,0 257 939 (EFAMOL LTD) 2 Mars 1988 voir le document en entier -----	1-19

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Demande Internationale No

P... /FR 96/00153

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR-A-2686511	30-07-93	EP-A- 0624092 WO-A- 9314772		17-11-94 05-08-93
FR-A-2686512	30-07-93	EP-A- 0624092 WO-A- 9314772 WO-A- 9314751		17-11-94 05-08-93 05-08-93
FR-A-2686514	30-07-93	EP-A- 0624092 WO-A- 9314772		17-11-94 05-08-93
FR-A-2686515	30-07-93	EP-A- 0624092 WO-A- 9314772		17-11-94 05-08-93
WO-A-7900435	12-07-79	US-A- 4195094 CA-A- 1125787 EP-A- 0007911 US-A- 4262018		25-03-80 15-06-82 06-02-80 14-04-81
EP-A-0257939	02-03-88	AU-B- 600298 AU-B- 7726087 CA-A- 1319681 IE-B- 60416 JP-A- 63068595 US-A- 4937262 ZA-A- 8706074		09-08-90 03-03-88 29-06-93 13-07-94 28-03-88 26-06-90 25-02-88

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07J 51/00, A61K 31/575		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/23811 (43) Date de publication internationale: 8 août 1996 (08.08.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00153</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 janvier 1996 (30.01.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/01084 31 janvier 1995 (31.01.95) FR 95/10333 4 septembre 1995 (04.09.95) FR </p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): MAUREL SANTE [FR/FR]; 3, route des Mesnuls, F-78490 Montfort-l'Amaury (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MAUREL, Jean-Claude [FR/FR]; 3, route des Mesnuls, F-78490 Montfort l'Amaury (FR). CHAPUIS, Jean-Marc [FR/FR]; 1, rue Eichenberger, F-92800 Puteaux (FR). MONGOLD, Jean-Jacques [FR/FR]; Les Hauts-du-Golf, 6, rue des Sources, F-34990 Juvignac (FR). SAENZ, Christian [FR/FR]; Les Jardins-du-Séminaire, 1, allée des Missions, F-34080 Montpellier (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée</p> <p><i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: SITOSTEROL- AND ACYLGLYCEROL-BASED ORGANOMETALLIC COMPLEXES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DIET PRODUCTS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Titre: COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES A BASE DE SITOSTEROLS ET D'ACYLGLYCEROLS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET PRODUITS DIETETIQUES EN CONTENANT</p> <p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OR}_3 \end{array} \quad (\text{I})$ </p> <p>(57) Abstract</p> <p>An organometallic complex prepared by reacting a cation of a metal (M) having a degree of oxidation of at least 2 for use as a biocatalyst in the living metabolism, free β- or γ-sitosterol or a mixture of these two substances or a plant extract containing same, and a mono-, di- or triglyceride of formula (I), wherein R_1 is a saturated or unsaturated C₁₄₋₂₄ fatty acid acyl residue, hydrogen or a mono-, di- or tri-galactose or glucose, R_2 is an unsaturated C₁₈ fatty acid acyl residue, preferably a residue of oleic acid, of a positional isomer thereof of double bond (cis-6, 7, 9, 11, 12 and 13), or of an isobranched isomer thereof, and R_3 is a saturated or unsaturated C₁₄₋₂₄ fatty acid acyl residue or a hydrogen atom. Pharmaceutical compositions and diet products containing said complex, particularly where the metal is vanadium, and the use thereof for treating diabetes and complications thereof as well as hyperinsulinism, insulin resistance and related diseases, are also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne un complexe organométallique susceptible d'être obtenu par réaction: d'un cation d'un métal (M) au degré d'oxydation au moins égal à 2 utilisable comme biocatalyseur dans le métabolisme vivant; du β ou du γ-sitostérol libre ou d'un mélange de ces deux produits ou d'un extrait végétal en contenant; d'un mono-, d'un di- ou d'un triglycéride répondant à la formule (I) dans laquelle: R_1 est un reste acyle d'acide gras en C₁₄ à C₂₄ saturé ou non, de l'hydrogène, ou un mono-, un di- ou un tri-galactose ou glucose; R_2 est un reste acyle d'acide gras en C₁₈ présentant une insaturation, de préférence un reste d'acide oléique ou d'un de ses isomères de position de la double liaison (cis-6, 7, 9, 11, 12 et 13) ou d'un de ses isomères isoramifiés; R_3 est un reste acyle d'acide gras en C_{14-C24} saturé ou non ou un atome d'hydrogène. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques et des produits diététiques contenant ce complexe, particulièrement ceux où le métal est le vanadium et leur utilisation dans le traitement du diabète et de ses complications ainsi que l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance et des pathologies associées.</p>			

* (Voir la Gazette du PCT No. 52/1996, Section II)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

THIS PAGE BLANK (USPTO)